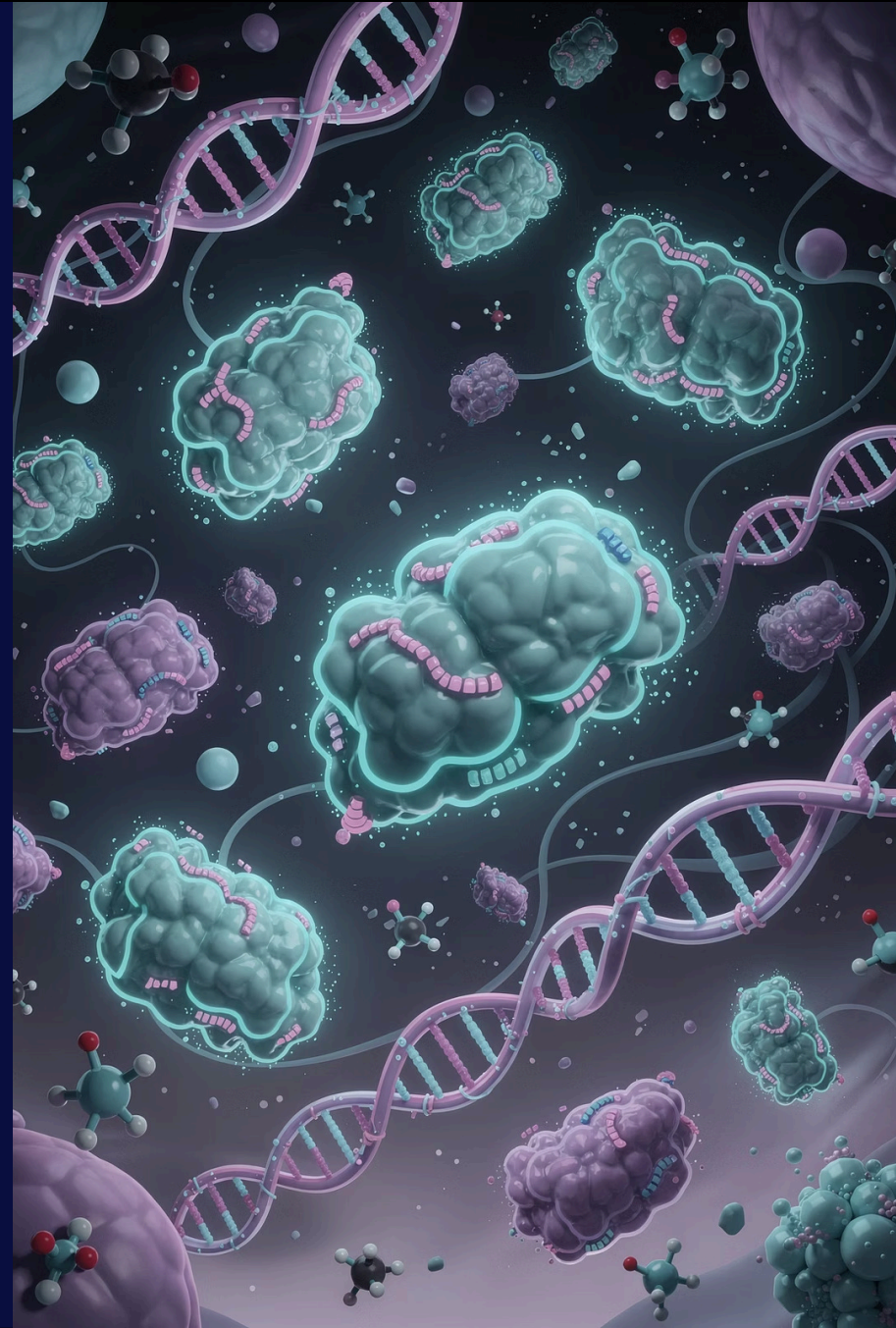
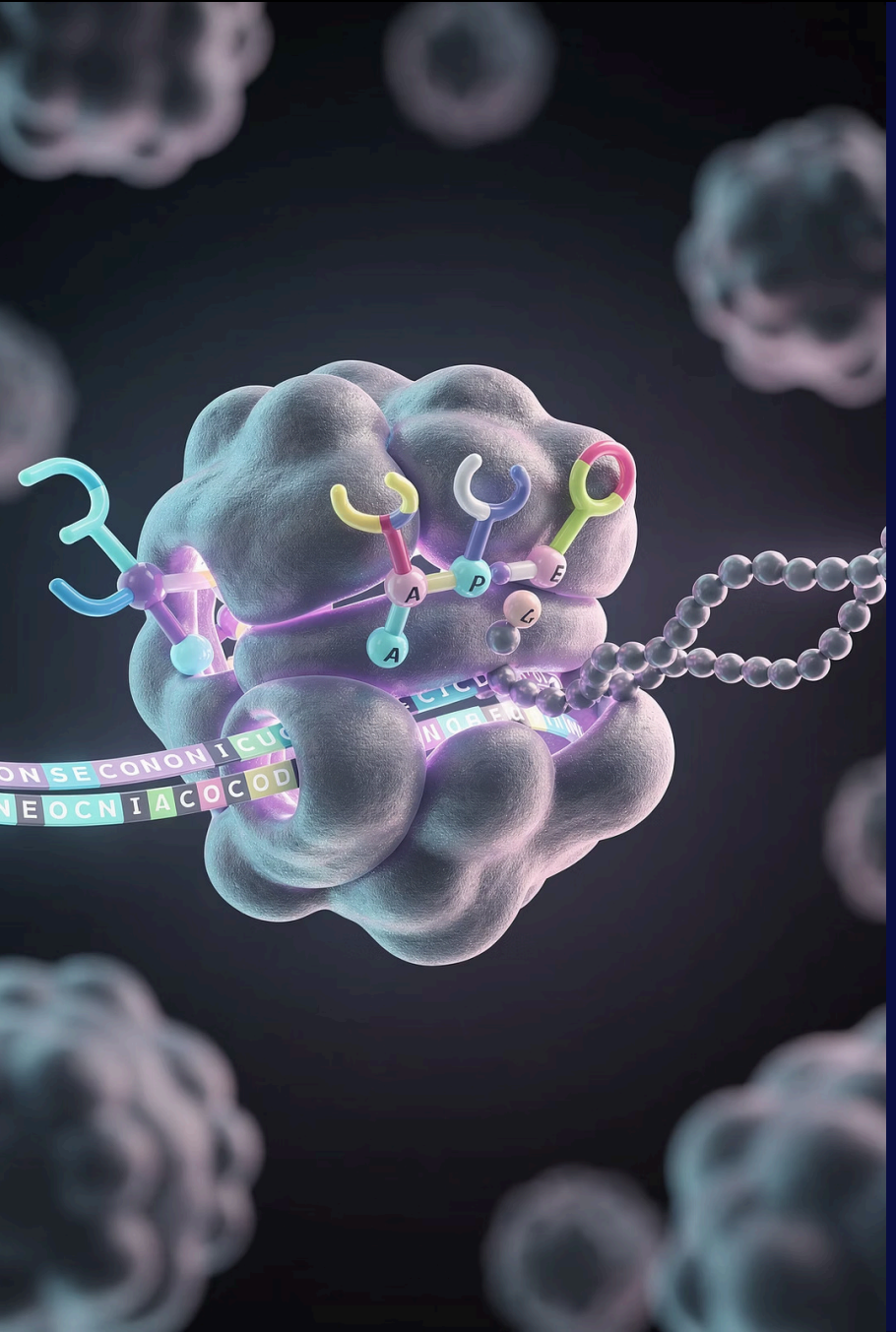
Translasyon: Genetik Kodun Protein Formunda Teşekkül Ettirilmesi

Ders Sunumu

TERADİGMA





Translasyon Nedir?

mRNA üzerindeki kodlanmış bilginin, ribozom adı verilen moleküler fabrikalar tarafından okunarak bir polipeptit zincirine çevrildiği olaylar dizisidir.

Bu süreç, bilginin bir kimyasal dilden (nükleik asitler) tamamen farklı bir kimyasal dile (amino asitler) tercüme edilmesini zorunlu kılar.

> Cansız atomlardan oluşan bu moleküllerin, iki farklı kimyasal dil arasında kusursuz bir tercüme gerçekleştirecek şekilde tertip edilmiş olması, akılda tutulması gereken temel bir sorudur.

Sistemin Bileşenleri: Üç Temel Aktör

Translasyon, her biri özel bir görev için tertip edilmiş bileşenlerin mükemmel bir uyum içinde çalıştığı, son derece organize bir sistemdir.

mRNA

Genetik mesajı taşıyan şablon

tRNA

Kodonları amino asitlere tercüme eden adaptör molekül

Ribozom

Peptit bağının kurulduğu moleküler fabrika

mRNA: Şablonun Korunması ve Tanınması

mRNA, DNA'da saklı genetik bilginin bir kopyası olarak nükleusdan sitoplazmaya taşınan şablondur.

Ökaryotik hücrelerde bu şablon, iki kritik yapıyla donatılmıştır:

- 5' ucuna **7-metilguanozin cap** (başlık yapısı) eklenir
- 3' ucuna yüzlerce adenin nükleotidinden oluşan **poli-A kuyruğu** ilave edilir

Bu yapılar yalnızca birer koruyucu kalkan değildir; translasyonun başlama aşamasında mesajın eksiksiz okunmasını güvence altına alan denetim noktaları olarak da işlev görmek üzere tasarlanmıştır.

tRNA: İki Dil Arasındaki Adaptör

tRNA, üç boyutlu yapısının bir ucunda antikodon, diğer ucunda amino asit bağlama bölgesi barındıracak şekilde inşa edilmiş çift fonksiyonlu bir moleküldür.

Bu tasarım, nükleotit dilini amino asit diline tercüme etme görevini mümkün kılar.

> Tek bir molekülde iki farklı kimyasal dili birden tanıyacak şekilde kurulmuş bu yapı, rastlantısal süreçlerle açıklanamayacak düzeyde özgün bir tertiptir.

Aminoaçil-tRNA Sentetazlar: İlk Kalite Kontrol Noktası

Amino asitlerin tRNA'lara doğru biçimde yüklenmesi, **aminoaçil-tRNA sentetaz** adı verilen enzim ailesi tarafından gerçekleştirilir.

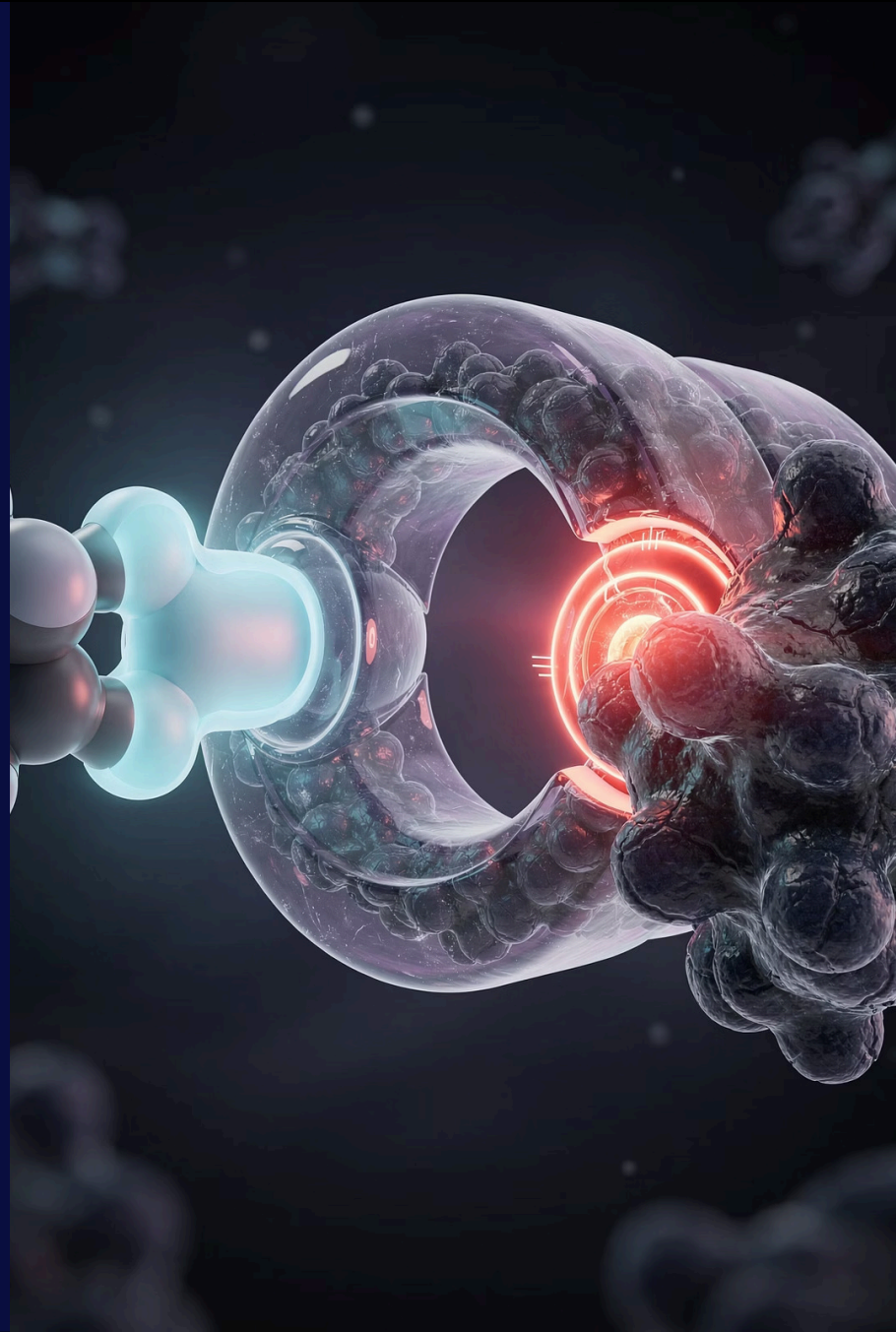
Çift Tanıma

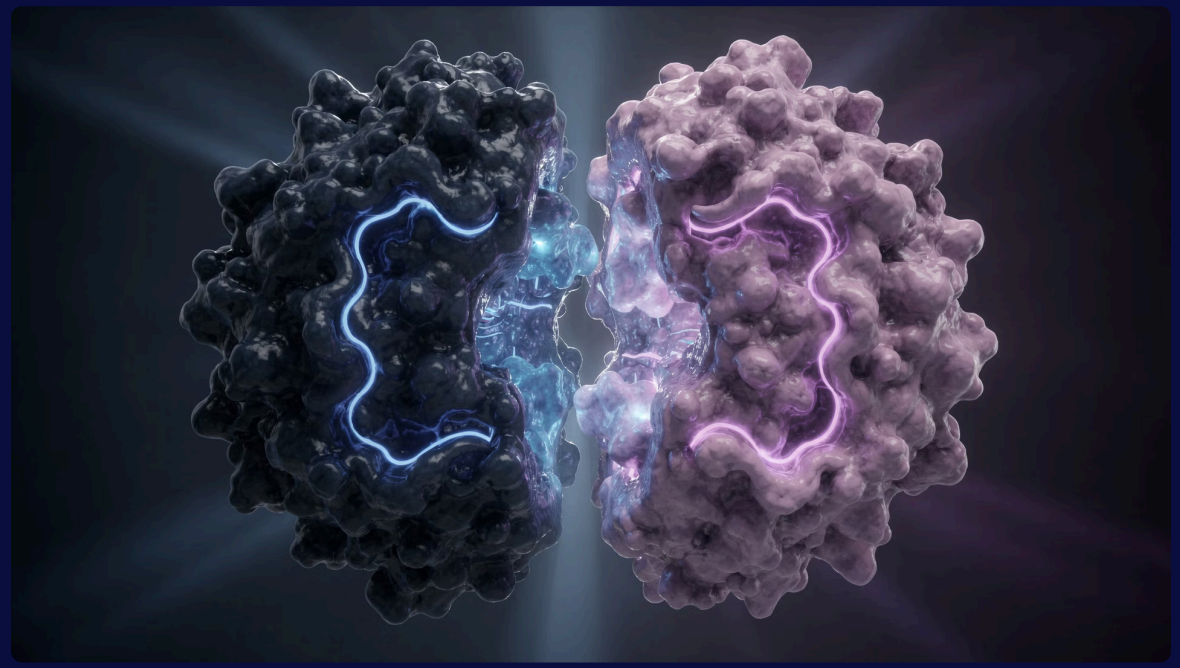
Her amino asit için özelleşmiş bu enzimler, hem doğru amino asidi hem de karşılık gelen doğru tRNA'yı tanır.

Düzeltme Okuması (Proofreading)

Yanlış bir amino asit bağlandığında bunu tespit edip hidroliz ederek ayıran düzeltme okuması yeteneğine sahiptirler.

Hatalı yapı taşı, üretim sahasına girmeden bu aşamada ayıklanır; bu, sistemin "doğru çalışmak" üzere tasarlandığının ilk kanıtıdır.





Ribozom: Moleküler Fabrika

Ribozom, rRNA ve çok sayıda proteinden oluşan, büyük ve küçük olmak üzere iki alt birimden müteşekkil karmaşık bir makromoleküler yapıdır.

En dikkat çekici özelliği: peptit bağını kuran katalitik aktivite, yapısındaki proteinler tarafından değil, büyük alt birimde bulunan **rRNA** tarafından gerçekleştirilir.

Bu keşif, ribozomun enzim gibi davranan bir RNA molekülü — yani bir **ribozim** — olduğunu ortaya koymuştur.

Ribozomun Üç İşlem Bölgesi

Büyük alt birim üzerinde, translasyonun düzenli ilerlemesi için özel olarak tertip edilmiş üç bölge bulunur:

A (Aminoaçil) Bölgesi

Yeni gelen aminoaçil-tRNA'nın bağlandığı giriş kapısı

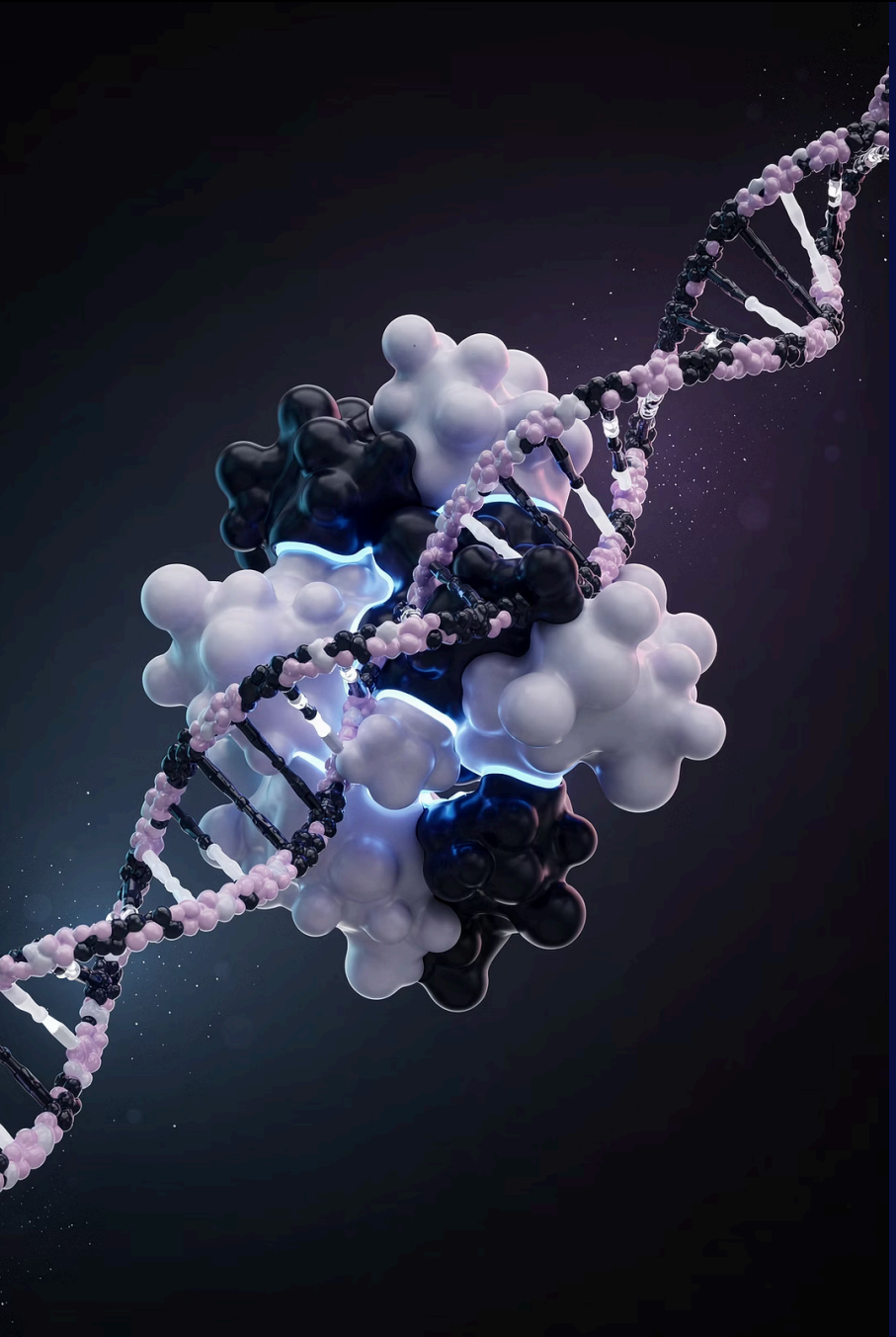
P (Peptidil) Bölgesi

Büyüyen polipeptit zincirini taşıyan tRNA'nın bulunduğu ana işlem istasyonu

E (Exit/Çıkış) Bölgesi

Amino asidini teslim eden yüksüz tRNA'nın ribozomu terk ettiği çıkış kapısı

Bu üç bölge, tRNA'ların sıralı, düzenli ve tek yönlü hareket etmesini sağlayan kusursuz bir montaj hattı olarak işlev görür.



Başlama (İnisiasyon): Doğru Noktadan Başlatılmış Sentez

Yanlış bir noktadan başlamak tamamen işlevsiz bir polipeptit üretilmesine yol açar; bu nedenle başlama aşaması çok adımlı bir denetim mekanizmasıyla güvence altına alınmıştır.

01

Küçük Alt Birimin Bağlanması

Ribozomun küçük alt birimi, başlama faktörleri (eIF'ler) yardımıyla mRNA'ya bağlanır.

02

AUG Kodonunun Taranması

Kompleks, mRNA'nın 5' başlık yapısını tanıyarak doğru **AUG** kodonunu bulana kadar tarama gerçekleştirir.

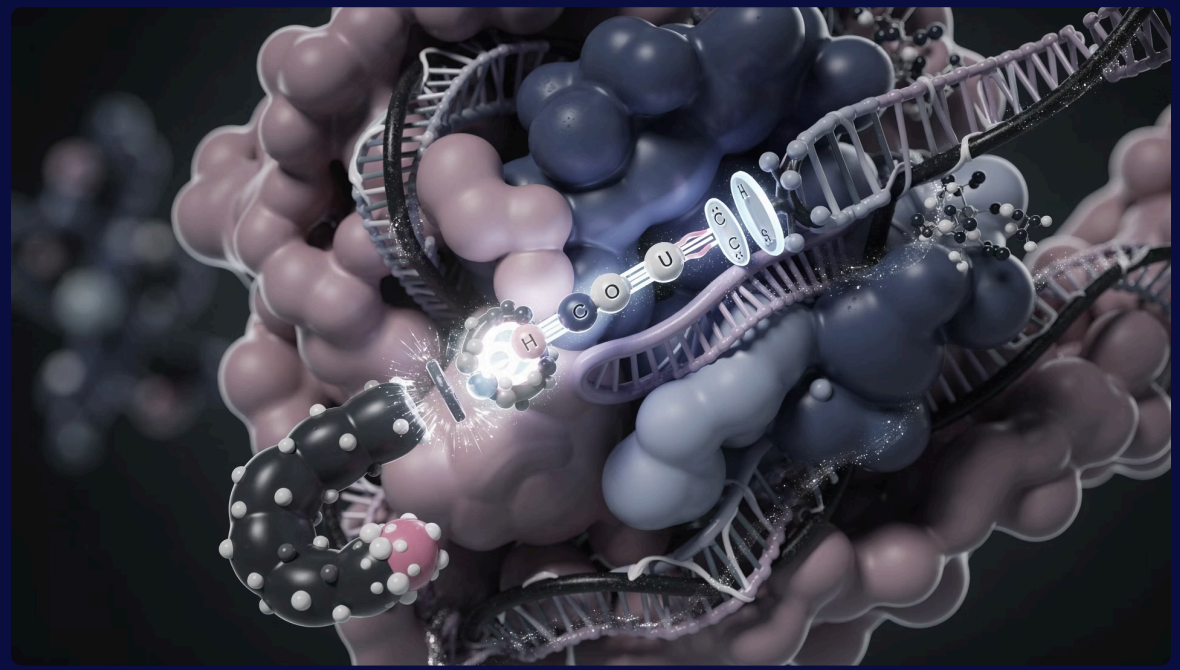
03

80S Kompleksinin Tamamlanması

Metionini taşıyan başlatıcı tRNA P bölgesine yerleşince büyük alt birim de katılır ve **80S başlama kompleksi** tamamlanır. Her adım GTP hidrolizi ile enerji sağlanarak kontrol edilir.

Uzama (Elongasyon): Üç Adımlı Döngü — I

Başlama kompleksi kurulduktan sonra polipeptit zincirinin inşası başlar. Döngünün ilk iki adımı:



1

Kodon Tanıma ve tRNA Bağlanması

Boş A bölgesine, sıradaki kodona uygun antikodonu taşıyan aminoaçil-tRNA, uzama faktörleri (eEF'ler) eşliğinde gelir ve bağlanır.

2

Peptit Bağı Oluşumu

P bölgesindeki polipeptit zinciri A bölgesindeki yeni amino aside aktarılır; ribozomun katalitik aktivitesiyle aralarında peptit bağı kurulur.

Uzama (Elongasyon): Üç Adımlı Döngü — II

A → P

A bölgesindeki tRNA, P bölgesine kayar

P → E

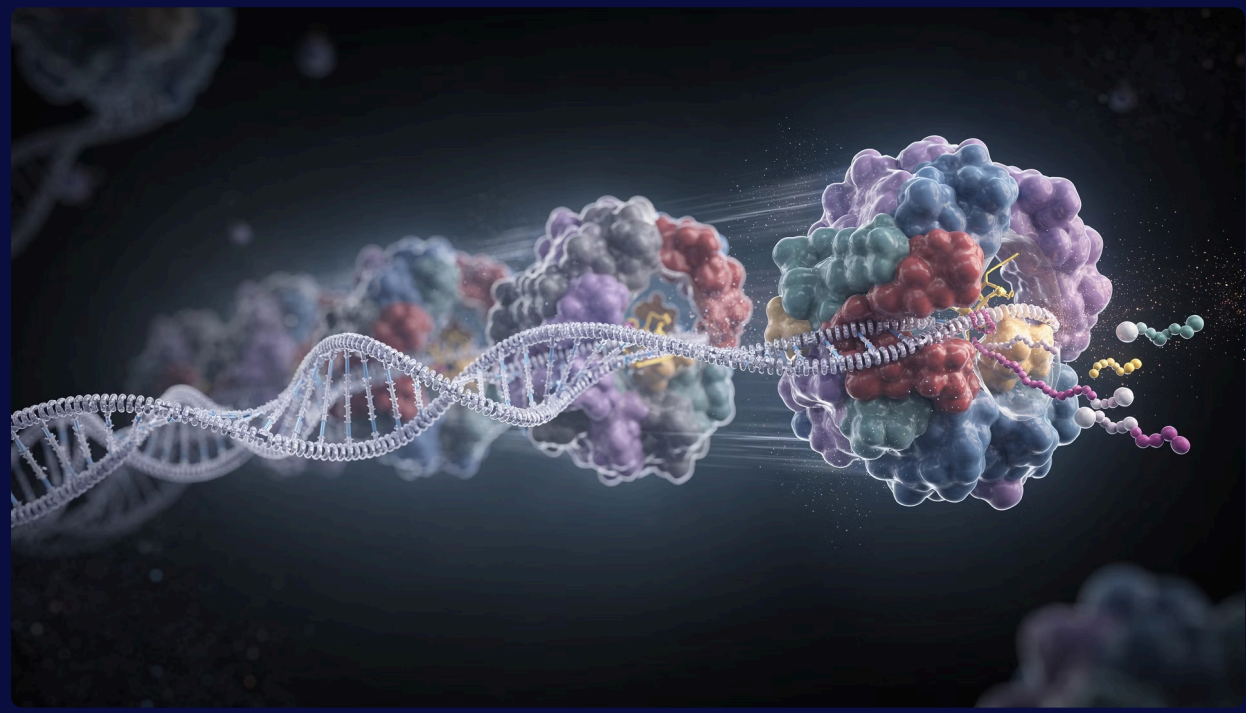
P bölgesindeki yüksüz tRNA, E bölgesine kayar ve ribozomdan ayrılır

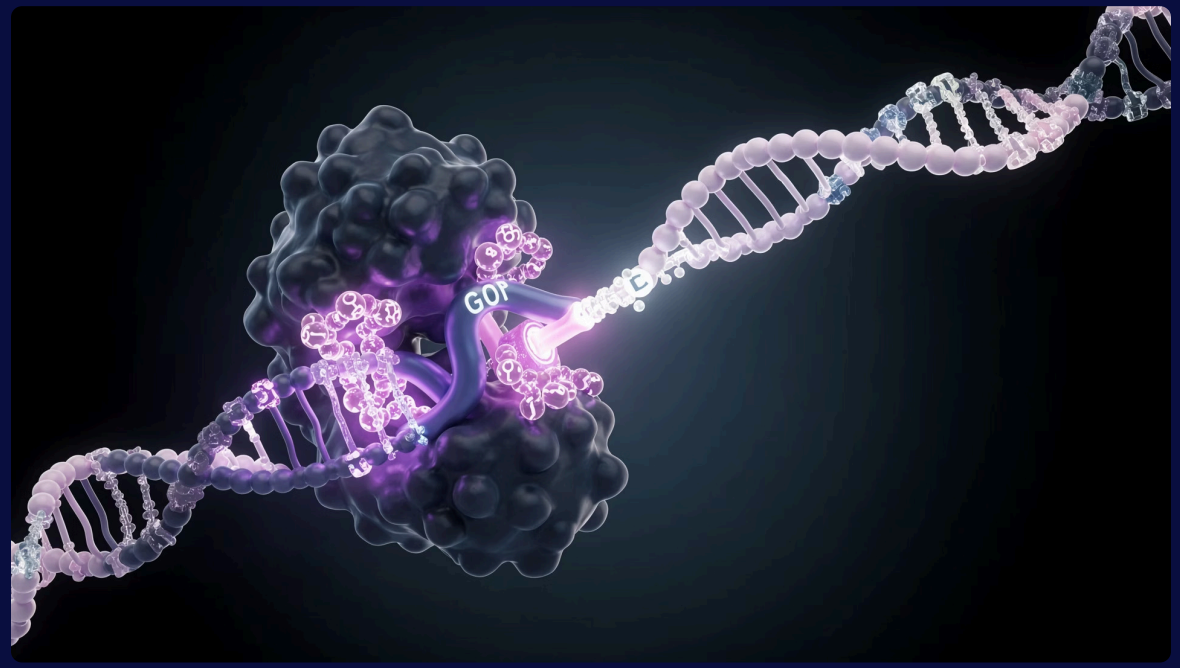
A Boşalır

A bölgesi, yeni bir aminoaçil-tRNA için hazır hale gelir

Translokasyon

Ribozom, mRNA üzerinde bir kodon (üç nükleotit) ileri hareket eder. Bu adım, ribozomun mRNA üzerinde bir moleküler makine gibi adım adım hareket ettiğini gösteren oldukça dinamik bir olaydır.





Sonlanma (Terminasyon): Sentezin Tamamlanması

Ribozom, UAA, UAG veya UGA olarak kodlanan üç **dur kodonundan** birine ulaştığında uzama durur.

Bu kodonların herhangi bir amino aside karşılık gelen tRNA'sı bulunmadığından, A bölgesine tRNA yerine **salınım faktörleri (eRF'ler)** bağlanır.

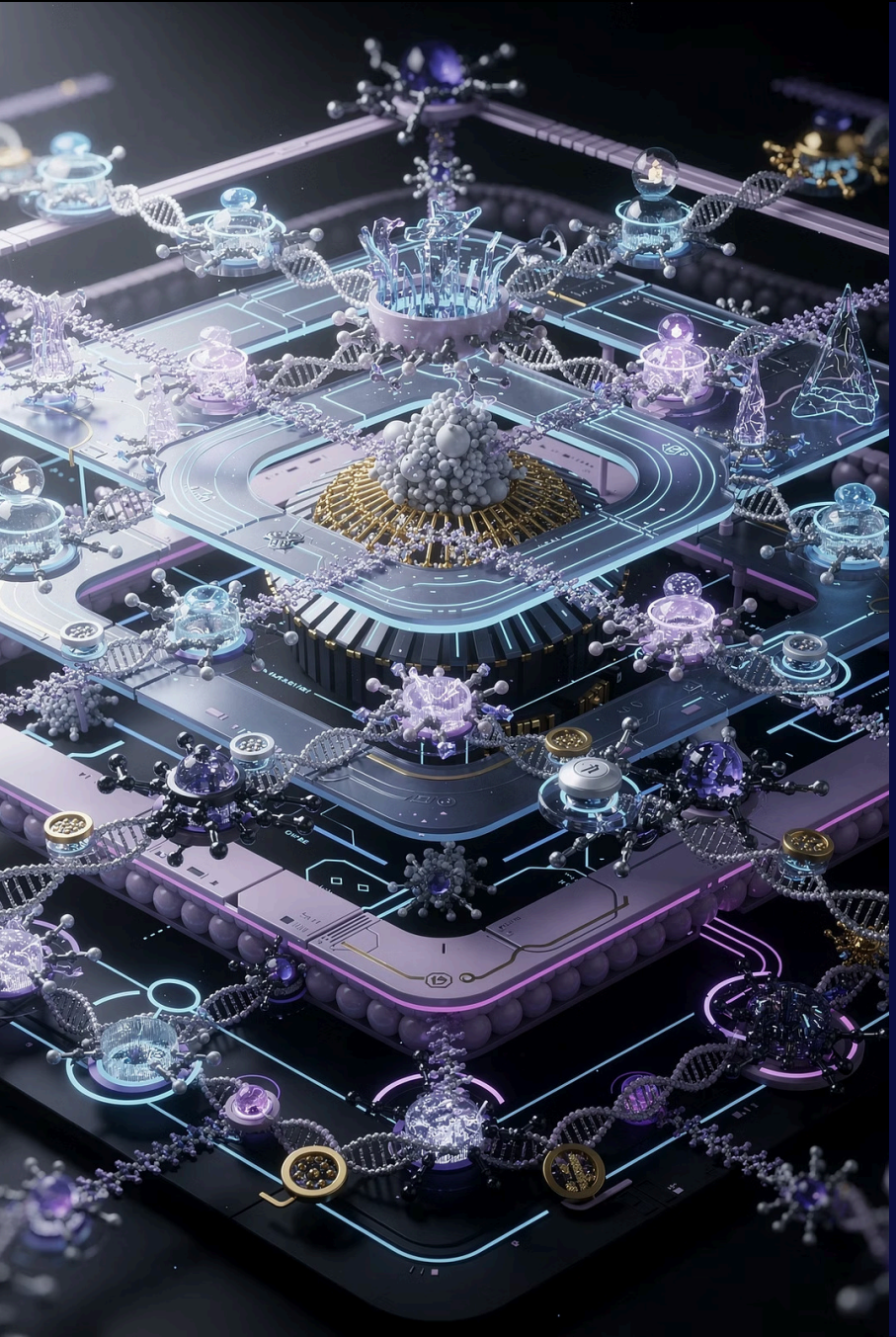
- P bölgesindeki polipeptit zinciri son tRNA'dan ayrılarak serbest bırakılır
- Ribozomun alt birimleri, mRNA ve diğer faktörler birbirinden ayrışır
- Translasyon süreci tamamlanmış olur

Prokaryotik ve Ökaryotik Faktörlerin Karşılaştırması

Translasyonun temel "algoritması" evrenseldir; ancak bu algoritmayı yürüten faktörler, organizmanın yapısına göre farklılaştırılmıştır.

Aşama	Prokaryotik	Ökaryotik
Başlama	IF1, IF2, IF3	eIF1, eIF2, eIF3, eIF4, eIF5 vb.
Uzama (tRNA taşıma)	EF-Tu	eEF1A
Translokasyon	EF-G	eEF2
Sonlanma	RF1, RF2, RF3	eRF1, eRF3

Ökaryotlarda başlama faktörlerinin sayıca fazlalığı, ek kontrol katmanlarına işaret eder — bu, farklı operasyonel gereksinimler için kasıtlı olarak yeniden düzenlenmiş bir sistem mimarisinin göstergesidir.



Translasyonel Doğruluk: Olağanüstü Bir Hata Oranı

Translasyon süreci, yaklaşık **1/10.000** gibi olağanüstü düşük bir hata oranıyla gerçekleştirilir.

Bu hayret verici doğruluk, basit kimyasal afiniteyle değil, çok katmanlı ve aktif bir kalite kontrol sistemiyle sağlanır:

1

Birinci Kontrol Noktası

Aminoaçil-tRNA sentetazların düzeltme okuması (şarj etme aşaması)

2

İkinci Kontrol Noktası

Ribozomun A bölgesindeki kinetik düzeltme okuması

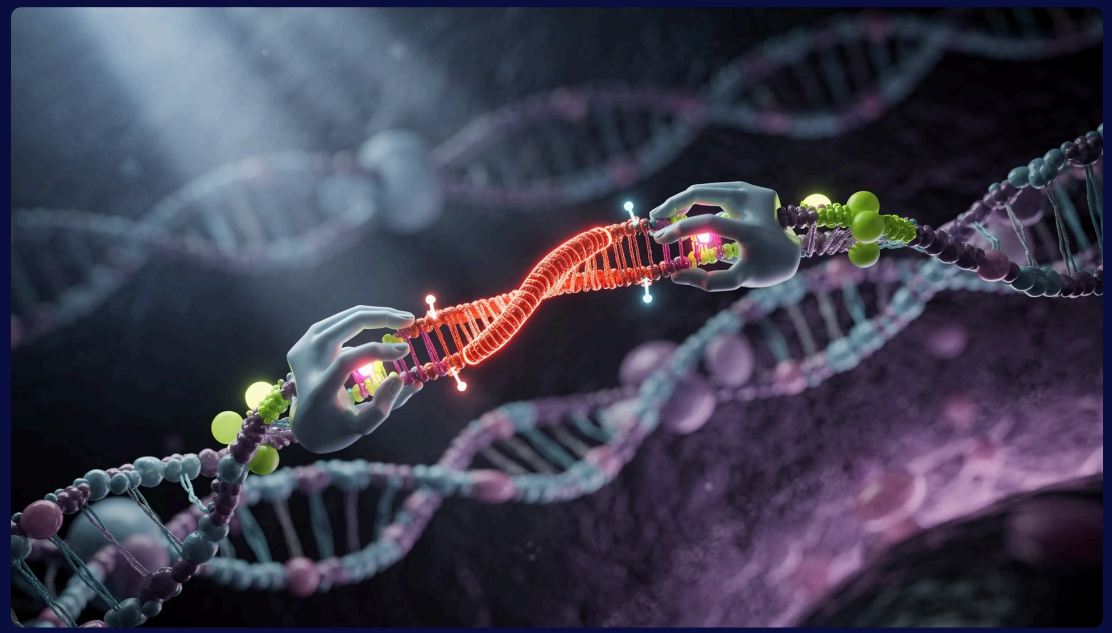
Yanlış tRNA bağlandığında oluşan zayıf kodon-antikodon bağı, GTP hidrolizi ve uzama faktörünün ayrılması için geçen kısa süre sayesinde peptit bağı kurulmadan önce sistemi terk eder.

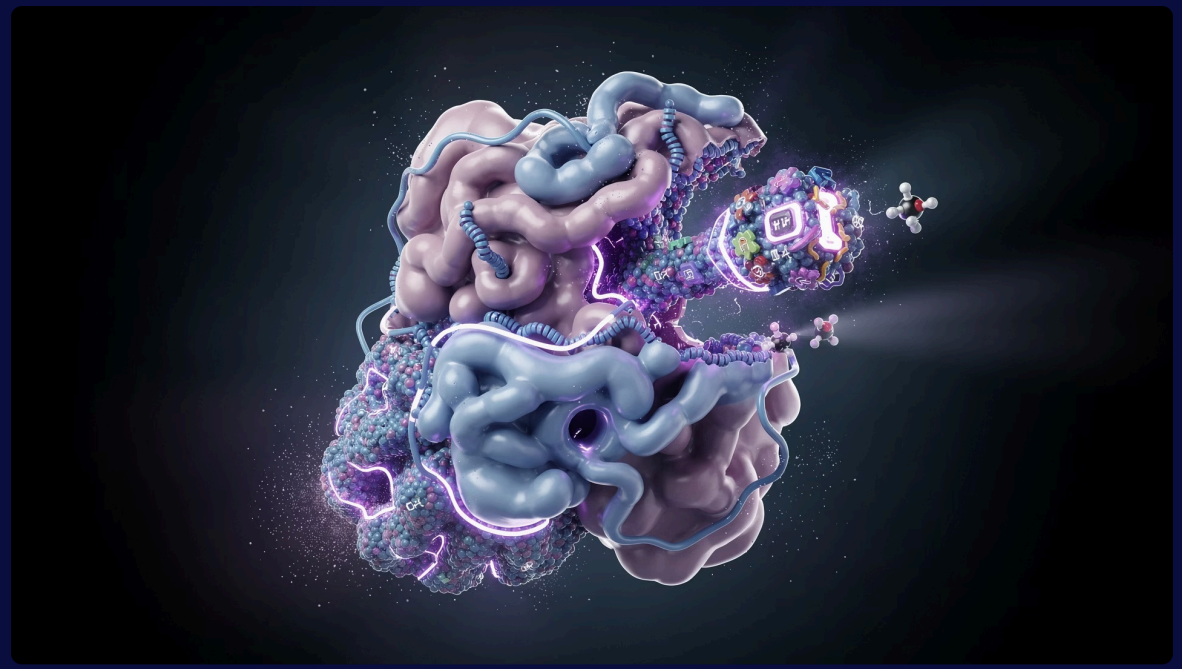
NMD: Hatalı mRNA'nın İmha Protokolü

Anlamsızlığa Aracılık Eden Bozunma (NMD), üzerinde erken dur kodonu (PTC) taşıyan hatalı mRNA'ları tespit edip imha eden bir gözetim mekanizmasıdır.

- Mekanizma, mRNA üzerindeki **ekzon birleşme kompleksleri (EJC)** protein işaretleriyle ilişkili çalışır
- Ribozom, normal sonlanma bölgesinden önce ve bir EJC'nin gerisinde bir dur kodonunda duraklarsa bu durum hata olarak algılanır
- **UPF proteinleri** bu durumu tanır ve mRNA'nın hızla yıkımını tetikler

Potansiyel olarak toksik kısaltılmış proteinlerin üretimi bu protokol aracılığıyla engellenir.





RQC: Duraksayan Ribozomun Yönetimi

Ribozom Kalite Kontrolü (RQC), ilerleyemeyen ve duraksamış ribozomlar için devreye giren bir müdahale protokolüdür.

01

Alt Birimlerin Ayrılması

Duraksamış ribozomun alt birimleri birbirinden ayrılır.

02

Zincirin Kurtarılması

Tamamlanmamış polipeptit zinciri büyük alt birimden kurtarılır.

03

Yıkıma Yönlendirme

Zincir, **ubikuitin** ile etiketlenerek proteazomda yıkıma yönlendirilir. Bazı durumlarda **Rqc2/NEMF proteini** şablondan bağımsız olarak zincirin sonuna Alanin-Treonin kökenli bir **CAT-kuyruğu** ekler.

Translasyonun Düzenlenmesi: Küresel Kontrol

Protein sentezi sabit hızda işleyen bir süreç değil; hücrenin anlık ihtiyaçlarına ve stres sinyallerine göre hassas biçimde ayarlanan dinamik bir sistemdir.

mTOR Sinyal Yolağı

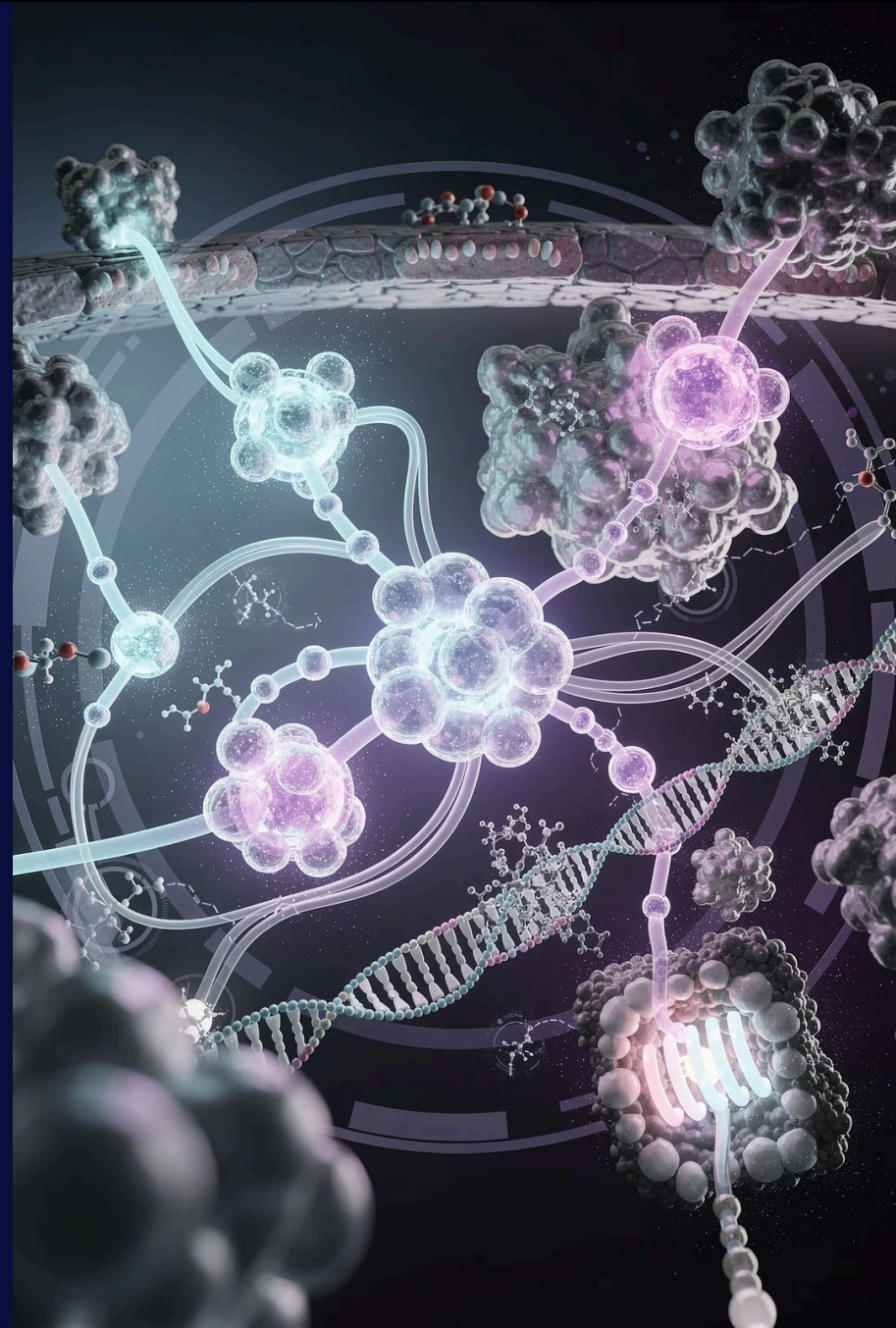
mTOR gibi merkezi sinyal yolakları, besin ve enerji seviyelerini sürekli izler.

eIF2 Fosforilasyonu

Amino asit kıtlığı veya stres algılandığında **eIF2** gibi kilit başlama faktörleri fosforilasyon yoluyla geçici olarak baskılanır.

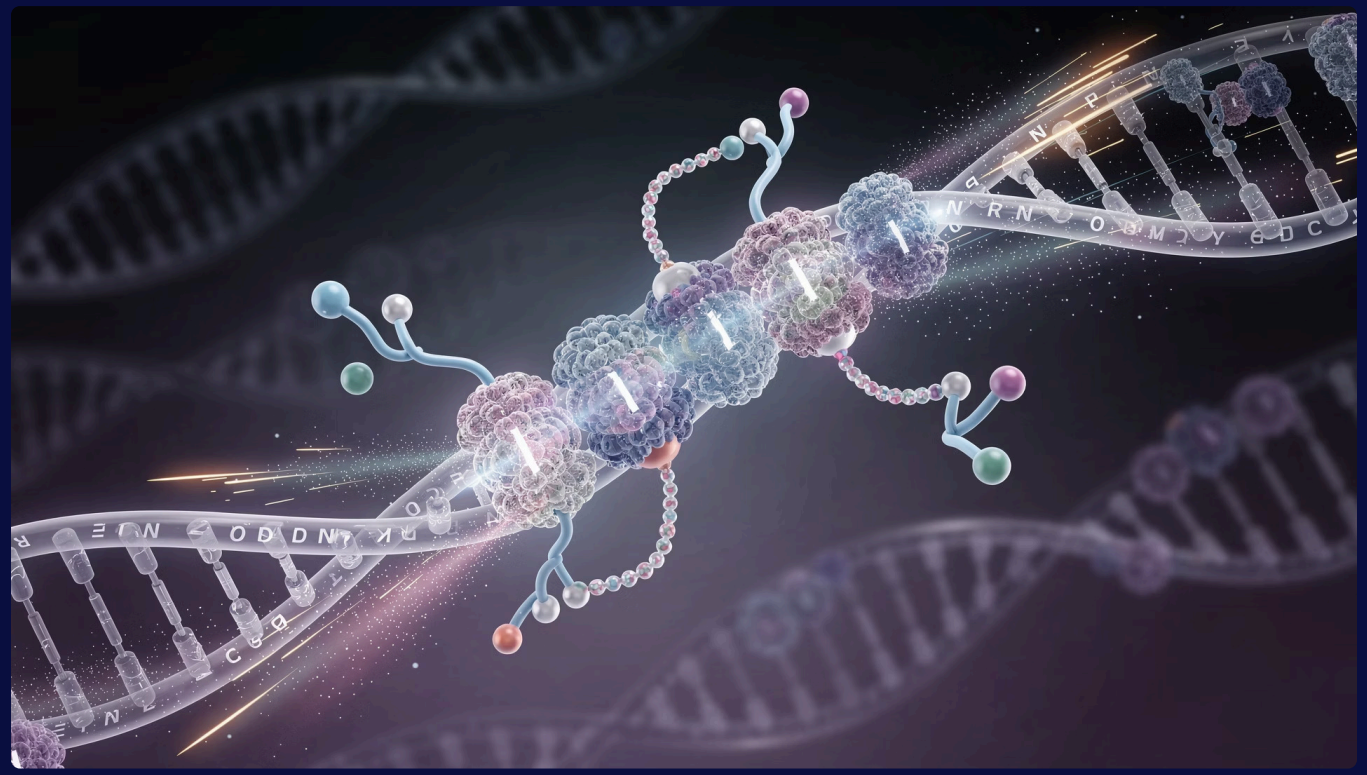
Enerji Korunumu

Bu küresel baskılama, enerjinin daha acil ihtiyaçlar için korunmasını sağlar. Başlama aşaması hem en yavaş hem de en çok enerji gerektiren adım olduğundan, düzenlemenin ana kontrol noktası olarak tasarlanmıştır.



Translasyonun Düzenlenmesi: Seçici Kontrol

Genel sentez baskılandığında bile bazı özel mRNA'ların translasyonu devam ettirilebilir veya artırılabilir.



Bu mekanizmalar, mRNA'nın yalnızca amino asit dizisi değil, o proteinin ne zaman ve hangi koşullar altında üretileceğine dair "yönetimsel talimatları" da taşıdığını göstermektedir.

uORF'ler

Normal koşullarda ribozomun ana bölgeye ulaşmasını engeller; stres koşullarında ribozomlar bu kısa çerçeveleri "atlayarak" kritik proteinlerin sentezini önceliklendirir.

IRES'ler

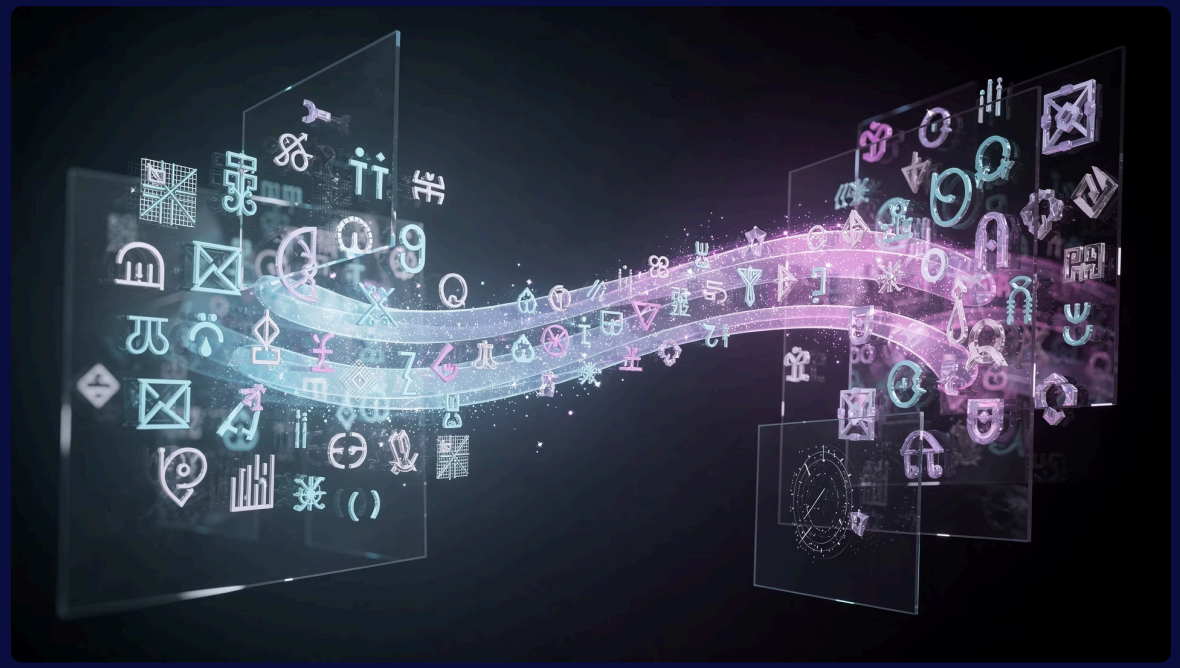
Standart başlık tanıma mekanizmasını tamamen baypas ederek ribozomun doğrudan mRNA'nın iç kısmına bağlanmasını sağlar.

Hammadde ve Sanat: Atomlardan İşleve

Translasyonu anlamak için hammadde ile sanat arasındaki farkı görmek şarttır.

Hammadde	Sanat
Karbon, hidrojen, oksijen ve azot atomlarından oluşan nükleotitler ve amino asitler — tek başlarına hiçbir reaksiyonu katalizleyemez, hiçbir antijeni tanıyamaz.	Bu basit hammaddelerden, bir reaksiyonu binlerce kat hızlandıran enzimler, vücudu yabancı istilacılara karşı koruyan antikorlar ve hücreye şeklini veren yapısal filamentler inşa edilir.

> Amino asitlerin kendisinde bulunmayan katalitik aktivite, antijen tanıma yeteneği ve yapısal destek işlevi, o hammaddeleri belirli bir gaye ve hikmetle tertip eden bir ilim, irade ve kudretin varlığına işaret eder.



Sistemin Dilinin Eleştirisi: "Kanun" ve "Süreç" Kavramları

"Kodon-antikodon eşleşmesi hidrojen bağları kanununa göre gerçekleşir" ifadesi, sürecin *nasıl* işlediğini betimler; fakat bu eşleşme sisteminin *neden* var olduğunu açıklamaz.

Kanunlar, bir işi yapan failler değil, o işin yapılış tarzının tarifidir.

> Translasyon gibi bilgiye dayalı bir üretim sürecini yalnızca "kimya kanunlarına" indirgemek; asıl nedensellik sorusunu cevapsız bırakan ve gerçek faili perdeleyen bir dil kullanımından ibarettir.

Sentez: Translasyonun İşaret Ettiği Hakikatler

Bu derste incelenen translasyon süreci, yalnızca mekanik bir olaylar dizisinden ibaret değildir:

Sembolik Kodlama Sistemi

Dört harfli alfabeden 64 anlamlı kelime üreten sembolik bir kodlama sistemi tasarlanmıştır.

Adaptör Moleküller

İki kimyasal dili birbirine bağlayan adaptör moleküller kurulmuştur.

Geri Döndürülemez Üretim Hattı

Her adımı özel faktörlerle yönetilen, geri döndürülemez ve enerjiye bağımlı bir üretim hattı tertip edilmiştir.

Çok Katmanlı Kalite Güvencesi

"Beklenen" ile "beklenmeyen" durumu ayırt eden, hatalı ürünleri ve arızalı bileşenleri tespit edip bertaraf eden çok katmanlı kalite güvence protokolleri yerleştirilmiştir.

> Böylesine iç içe geçmiş, sanatlı ve mükemmel biçimde düzenlenmiş bir sistemin kör tesadüflerin mi, yoksa sonsuz bir İlim, mutlak bir İrade ve kusursuz bir Kudretle planlanmış bir eserin mi ürünü olduğunu değerlendirmek, her aklın kendi sorumluluğundadır.